

Морфологическое Строение Вилочковой Железы У Новорожденных С Врожденной Различной Вирусной Инфекцией

1. Коржавов Шерали
Облаклуович,
2. Исмоилов Ортик Исмоилович,
3. Султанбаев Шахбоз
Ахмаджанович

Received 2nd Aug 2023,
Accepted 19th Sep 2023,
Online 12th Oct 2023

^{1,2,3} Самаркандский государственный
медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

Аннотация: Целью работы явилось изучение морфологического строения вилочковой железы у 36 доношенных новорожденных, которые погибли на 2-5 день жизни. В основную группу вошли 16 новорожденных, у которых серологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции диагностирована внутриутробная цитомегаловирусная инфекция. У детей этой группы выявлялись церебральная ишемия средней и тяжелой степени, субарахноидальные и перивентрикулярные геморрагии, а также маркеры локальной и генерализованной форм врожденной инфекции. Группа сравнения была представлена 20 новорожденными с антенатальным онтогенезом, неосложненным острой респираторной и герпесвирусной инфекциями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей в период беременности. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постнатальная гипоксия. При описании неонатального тимуса обращалось внимание на следующие его особенности: общий план строения; структурные изменения капсулы железы; строение коркового и мозгового вещества; нарушение рыхлой волокнистой соединительной ткани и кровеносных сосудов органа. Установлено, что строение вилочковой железы в основной группе отличалось от такового в группе сравнения, прежде всего преобладанием новорожденных с увеличением и уменьшением массы органа. При росте массы тимуса нередко обнаруживались подкапсулевые кровоизлияния, снижалась четкость границ или полностью стиралась граница между корковым и

мозговым веществом, часто выявлялись участки делимфатизации коры, тельца Гассаля, заполненные детритом. Возрастал отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, отмечалось полнокровие, отек эндотелия и его десквамация в просвете кровеносных сосудов. Четко визуализировались скопления лимфоцитов в междольковой соединительной ткани. В случае снижения массы органа чаще регистрировались мелкие дольки, избыточное образование коллагеновых волокон в междольковой соединительной ткани, убыль лимфоцитов в корковом веществе и мелкие тельца Гассаля. Стимуляция роста тимуса может быть связана с прямым цитодеструктивным влиянием вируса и внутриутробного стресса, приводящего к падению содержания кортизола. В угнетении роста органа иммунопоэза важную роль играет длительная антенатальная антигенная стимуляция, более высокий уровень кортизола на фоне прогрессирующих альтеративных процессов в глангулоцитах коры супрагенитальных желез плода.

Ключевые слова: вилочковая железа, доношенные новорожденные, врожденная цитомегаловирусная инфекция.

Актуальность. Вилочковая железа у новорожденных принимает активное участие в формировании их иммунологической резистентности [1, 3, 4]. Несмотря на известную роль герпесвирусной инфекции в нарушении морфологии тимуса [2], до настоящего времени не установлен характер его структурных изменений при внутриутробной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ).

Целью работы явилось изучение морфологического строения вилочковой железы у новорожденных с врожденной ЦМВИ.

Материалы и методы исследования. Изучалось морфологическое строение вилочковой железы у 36 погибших доношенных новорожденных при различных условиях внутриутробного развития. Основную группу составили 16 новорожденных, у которых отмечалась церебральная ишемия средней и тяжелой степени, гипертензионно-гидроцефальный синдром, псевдокисты сосудистого сплетения, субэндемимальные и субарахноидальные кровоизлияния, моноцитоз, везикулез, пневмония, гепатит и менингоэнцефалит. Развитие антенатальной вирусной агрессии происходило на фоне хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности и воспаления в провизорном органе (фуникулит, хориоамнионит, децидуит). Группа сравнения была пред ставлена 20 новорожденными с антенатальным онтогенезом, неосложненным острой респираторной и герпесвирусной инфекциями, среднетяжелой и тяжелой соматической и акушерской патологией у их матерей в период беременности. Причиной их смерти являлась родовая травма, интранатальная и постна тальная гипоксия. Все дети в исследуемых группах по гибели на 2-5 день после рождения.

Верификация врожденной вирусной инфекции проводилась с помощью выявления антител IgM к ЦМВ, четырехкратного роста титров антител IgG к ЦМВ в парах мать–новорожденный, а также ДНК-возбудителя в пуповинной крови, носоглоточном аспирате и в цереброспинальной жидкости. При аутопсии осуществляли забор участков тимуса, которые фиксировались в 10% нейтральном формалине, обезвоживались в спиртах и заливались в пара- фин. Общий план строения органа изучали на гистологических срезах толщиной 5-7 мкм, после окрашивания гематоксилином Бемера-эозином. Для выявления коллагеновых волокон использовалась окраска по методу ван Гизона. При сравнении частоты альтернативного распределения признаков использовали точный критерий Фишера ($p < 0,05$).

Результаты исследования и их обсуждение.

Морфологическая картина вилочковой железы у погибших основной группы отличалась от таковой в группе сравнения более выраженным альтернативными и дисциркуляторными изменениями. У детей, антенатально инфицированных вирусом цитомегалии, статистически достоверно чаще ($p < 0,05$) регистрировалось увеличение массы органа, мелкие дольки, геморрагии под капсулой органа, значительные отечно-дистрофические изменения междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, а также соеди нительнотканного каркаса кровеносных сосудов (табл. 1, рис.). Возрастала частота ($p < 0,05$) визуализации резко выраженного полнокровия, отека эндотелиоцитов, а также десквамации клеток эндотелия в просвет сосудов. Только у новорожденных основной группы обнаруживали тимус, масса которого составляла менее 6 граммов (табл. 1).

Данные таблицы 2 и представленные рисунки свидетельствуют о том, что в вилочковой железе у погибших основной группы чаще, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) наблюдалось снижение четкости границ и отсутствие границы между корковым и мозговым веществом, участки делимфатизации (рис. 4), мелкие тельца Гассаля (рис. 5), а также их дегенеративные формы, в центральной части которых обнаруживались эозинофильные массы, разрушенные ядра клеток и соли кальция (рис. 6).

Только у детей, внутриутробно инфицированных ЦМВ, выявлялись кровоизлияния в полость телец Гассаля. Частой морфологической находкой являлись участки скопления лимфоцитов в капсule (рис. 1) и междольковой соединительной ткани (рис. 3), а также увеличение коллагеновых волокон в рыхлой волокнистой соединительной ткани между дольками тимуса (рис. 2).

При массе тимуса более 14 граммов под капсулой органа часто выявлялись мелкие геморрагии, стирались или отсутствовали границы между корковым и мозговым веществом, снижалось количество лимфоидных элементов, возрастала частота их деструктивных изменений, обнаруживались тельца Гассаля, в центральной части которых определялись фрагменты ядер и соли кальция, отек соединительной ткани и резко выраженное полнокровие. Во внутриорганных венах и артериях преобладали крупные эндотелиоциты, а также десквамация эндотелиальных клеток в просвет кровеносных сосудов. В вилочковой железе массой менее 6 граммов четко визуализировались мелкие дольки, обилие коллагеновых волокон в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани и скопления лимфоцитов, снижение количества лимфоцитов в корковом веществе, а также мелкие тельца Гассаля.

Таблица -1. Морфологическое строение вилочковой железы у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ (число случаев, абс.)

Показатели	Исследуемые группы		рф
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Увеличение массы органа	2	9	<0,05
Снижение массы органа	-	5	-
Мелкие дольки	1	8	<0,05
Подкапсульные кровоизлияния	3	12	<0,05
Резко выраженный отек междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани	2	9	<0,05
Скопления лимфоцитов в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани	4	13	<0,05
Мелкие кровоизлияния в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани	6	7	≥0,05
Резко выраженный отек периваскулярной рыхлой волокнистой соединительной ткани	5	8	>0,05
Резко выраженное полнокровие сосудов	1	9	<0,05
Выраженный отек эндотелия	4	14	<0,05
Значительная десквамация эндотелиоцитов	3	12	<0,05

Примечание: здесь и далее **рф** – степень достоверности различия между группами.

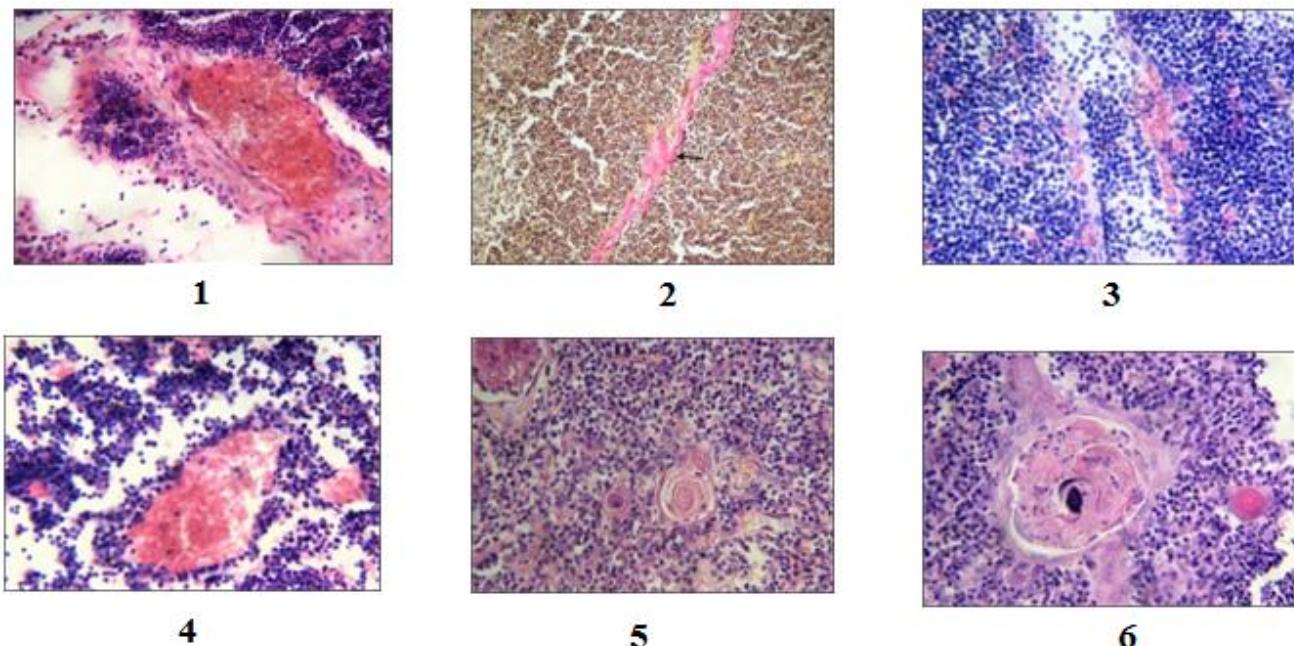


Рисунок 1-6. Вилочковая железа новорожденного с врожденной ЦМВИ, 5 дней. IgM к ЦМВ, ДНК+ к ЦМВ. Окраска гематоксилином-эозином. Ок. 10. Об. 40.

- На фоне полнокровия сосудов и кровоизлияния в капсule железы выявляются крупные скопления лимфоцитов.
- В междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани обнаруживается избыточное количество коллагеновых волокон (окраска по ван Гизону).

3. Выселение лимфоцитов в междольковую рыхлую соединительную ткань на фоне полнокровия сосудов.
4. На фоне участков делимфатизации, резко выраженного полнокровия и расширения сосудов встречаются очаговые кровоизлияния.
5. В корковом веществе среди лимфоцитов и единичных телец Гассала определяются клетки с округлым, крупным гиперхромным ядром, окруженным ободком эозинофильной цитоплазмы.
6. В мозговом веществе выявляются мелкие тельца Гассала с гомогенным эозинофильным содержимым, а также крупные тельца Гассала с деструктивно-измененными клетками и кальцификацией.

Таблица-2. Состояние коркового и мозгового вещества вилочковой железы у погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ (число случаев, абс.)

Показатели	Исследуемые группы		рф
	Сравнения (n=20)	Основная (n=16)	
Снижение четкости границ между корковым и мозговым веществом	2	9	<0,05
Отсутствие границы между корковым и мозговым веществом	1	7	>0,05
Резко выраженная делимфатизация коркового вещества	1	8	<0,05
Мелкие тельца Гассала	1	9	<0,05
Крупные тельца Гассала	5	6	>0,05
Дегенеративные формы телец Гассала	2	10	<0,05
Кровоизлияния в тельца Гассала	-	4	-
Мелкие кровоизлияния в корковом веществе	3	7	>0,05

Показано, что внутриутробный стресс, в том числе и обусловленный хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточностью, сопровождается повышением уровня кортизола в пуповинной крови [5, 10], а также развитием тимомегалии с акцидентальной трансформацией железы [3].

Обострение ЦМВИ у матерей в период беременности может индуцировать активацию системного воспалительного ответа у их потомства. Так, при генерализованной инфекции (сепсис) у новорожденных часто диагностируется акцидентальная инволюция вилочковой железы, которая проявляется картиной «звездного неба», в результате апоптоза и убыли лимфоцитов в корковом слое железы, увеличением телец Гассала, среди которых встречаются морфологические формы с дезорганизацией, некротическими изменениями и кальцификацией. Длительное течение внутриутробной инфекции сопровождается снижением содержания лимфоцитов в корковом веществе и площади долек, конденсацией и дегенеративными изменениями телец Гассала [6].

Таким образом, в патогенезе нарушения структурно-функционального состояния вилочковой железы важная роль отводится активации системного воспаления и развитию плацентита у их матерей в период беременности [7, 9], цитодеструктивному и токсическому влиянию ДНК вирусов на стероидогенез в гландулоцитах коры надпочечников [2], антигенной стимуляции [3], а также дисциркуляторным процессам в головном мозге и поражению диэнцефальной

области, участвующих в регуляции синтеза гормонов в коре супраренальных желез [8]. Известно, что наиболее интенсивный рост вилочковой железы наблюдается у внутриутробного плода на 22-24 неделях гестации [1]. Поэтому врожденная ЦМВИ может не только стимулировать рост вилочковой железы, но и угнетать её развитие на фоне прямого контакта возбудителей с эпителиальными и соединительнотканными элементами органа иммунопоэза, более высоких показателей кортизола, эндотоксикоза и цитокинемии [5, 7, 8].

Вышеуказанные морфологические изменения тимуса у доношенных с врожденной ЦМВИ могут снижать их иммунологическую резистентность и адаптационные реакции в постнатальном онтогенезе.

Выводы. У погибших доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ в сопоставлении с детьми аналогичного возраста группы сравнения чаще наблюдается увеличение массы тимуса. Только на фоне данной антенатальной вирусной агрессии встречаются новорожденные с малой массой органа иммунопоэза. Особенности роста вилочковой железы у новорожденных могут быть обусловлены различной степенью выраженности цитодеструктивного влияния возбудителя, нарушения стероидогенеза и «поломки» основных звеньев регуляции системы «кора фетальных надпочечников – тимус».

В вилочковой железе у доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ, в отличие от органа иммунопоэза у детей с онтогенезом, неосложненным острыми инфекционными и обострением хронических соматических заболеваний у их матерей в период гестации, часто встречается отек и повышение извитости коллагеновых волокон междольковой рыхлой соединительной ткани, резко выраженное полнокровие, отек эндотелиоцитов и их десквамация в просвет кровеносных сосудов. Это позволяет утверждать о нарушении обменно-трофической функции соединительной ткани и кровеносных сосудов, что затрудняет процесс доставки метаболитов к тимоцитам, усложняет процесс регуляции их роста и дифференцировки, а также межклеточную кооперацию.

При снижении массы тимуса у антенатально инфицированных вирусом цитомегалии доношенных новорожденных, в сопоставлении с таковым у детей группы сравнения, возрастает число мелких долек, избыточное коллагенообразование и скопление лимфоцитов в междольковой рыхлой волокнистой соединительной ткани, количество мелких единичных телец Гассаля в корковом веществе. В перестройке морфологического строения железы, повидимому, важную роль играет прямое и продолжительное опосредованное негативное влияние возбудителя инфекции на формирование её коркового и мозгового вещества.

Увеличение массы вилочковой железы у доношенных новорожденных с врожденной ЦМВИ, в сравнении с органом иммунопоэза детей аналогичного срока гестации, в антенатальном онтогенезе которых отсутствуют вирусные инфекции, среднетяжелая и тяжелая соматическая и акушерская патология у их матерей во время беременности, сопровождается мелкими кровоизлияниями под капсулой органа, снижением четкости или исчезновением границ между корковым и мозговым веществом, появлением участков делимфатизации, преобладанием деструктивных форм телец Гассаля, альтеративных изменений тимоцитов, отеком, полнокровием и патологическими изменениями эндотелиальной выстилки кровеносных сосудов. Нарушения структурной организации тимуса можно объяснить прогрессирующими угнетением стероидогенеза в фетальных надпочечниках в результате частого истончения коры и появления в ней аденоматозноподобных структур – маркеров более низкой гормональной активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова С. М. и др. Антропометрические показатели физического развития у детей до 5

лет в самаркандской области //Scientific research in xxi century. – 2020. – С. 250-258.

2. Коржавов Ш. О. и др. Скрининговая оценка протекторных свойств лекарственных препаратов при воздействии ультрафиолета на кожу крыс //Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2018. – №. 2. – С. 43-45.
3. Коржавов Ш. О. и др. Роль латинского языка в медицине и в современном мире //International Scientific and Practical Conference World science. ROST. – 2017. – Т. 5. – №. 6. – С. 40-42.
4. Коржавов Ш. и др. Антропометрические и физиологические особенности вилочковой железы у новорожденных и детей раннего возраста (Обзор литературы) //Евразийский журнал медицинских и естественных наук. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 118-130.
5. Кошелева Н.Г., Зубжицкая Л.Б. Исходы беременности, иммуноморфологическое состояние плаценты после острой респираторно-вирусной инфекции, перенесенной беременной, профилактика, лечение // Журнал акушерства и женских болезней. 2005. Т.54, Вып.3.С.12-18.
6. Луценко М.Т., Андриевская И.А., Довжикова И.В. Морфофункциональная характеристика фетоплацентарного комплекса у беременных, перенесших обострение герпес-вирусной инфекции, и патоморфологические изменения в органах плода // Архив патологии. 2010. Т.72, №4. С.47-49.
7. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Алиева А.А., Кущ А.А., Парсегова Т.С., Фомина В.Л., Коноплева Т.Н. Вирусная инфекция среди причин мертво- рождания по материалам аутопсии и вирусологических исследований // Детские инфекции. 2011. Т.10, №2. С.8-14.
8. Патологическая анатомия болезней плода и ре- бенка: руководство для врачей. Т.2 / под ред. Т.Е. Ивановской, Б.С.Гусман. М.: Медицина, 1981. 288 с.
9. Рец Ю.В. Прогностическое значение регулятор- ных и адаптационных процессов в системе мать-плацента-плод в исходе беременности и родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2008. Т.7,
10. №2. С.18-24.
11. Самсыгина Г.А., Шабалов Н.П., Талалаев А.Г., Милованов А.П., Глуховец Н.Г., Глуховец Б.И. Систем- ный воспалительный ответ новорожденных // Архив патологии. Приложение. Сепсис новорожденных. 2004. С.15-20.
12. Сергеева В.А., Шабалов Н.П., Александрович Ю.С., Нестеренко С.Н. Влияние плацентарного воспаления на развитие эндотелиальной дисфункции у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2010. Т.55, №6. С.13-19.
13. Сиротина О.Б. Роль ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии у детей в неонатальном периоде (лекция) // Дальневосточный медицинский журнал. 2000. №3. С.117-120.
14. Цинзерлинг А.В., Глуховец Н.Г. Проведение рас- ширенных патологоанатомических исследований плодов и последов при поздних самопроизвольных выкидышах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Т.39, №2. С.8-10.
15. Francisco R.P., Miyadahia S., Zugaib M. Predicting pH at birth in absent or reversed end-diastolic velocity in the umbilical arteries // Obstet. Gynecol. 2006. Vol.107, №5. P.1042-1048.
16. Kosheleva N.G., Zubzhitskaya L.B. Pregnancy out- comes, immunomorphologic condition of

placenta after ARV infection of pregnant woman. Prevention. Treatment. Journal of obstetrics and women's diseases 2005; 54(3):12–18 (in Russian).

17. Lutsenko M.T., Andriyevskaia I.A., Dovzhikova I.V. Morphofunctional characteristics of the fetoplacental complex in pregnant women with an exacerbation of herpes virus infection and pathomorphological changes in fetal organs. Arkhiv patologii 2010; 72(4):47–49 (in Russian).

